

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

②1

N° 81 21383

⑤4 Inhalateur libérant des quantités pré-dosées de principe actif volatil ou entraînable par un excipient volatil contenu dans des microcapsules réparties périodiquement sur un support, ainsi que ledit support et son procédé de fabrication.

⑤1 Classification internationale (Int. Cl. 3). A 61 M 15/00; B 01 J 13/00.

②2 Date de dépôt..... 16 novembre 1981.

③3 ③2 ③1 Priorité revendiquée :

④1 Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 20 du 20-5-1983.

⑦1 Déposant : PIERRE FABRE SA. — FR.

⑦2 Invention de : Michel Traisnel, Anne Gayot, Pierre Leterme, Francis Mayne et Elie Leverd.

⑦3 Titulaire : *Idem* ⑦1

⑦4 Mandataire : Cabinet Regimbeau, Corre, Martin et Schrimpf,
26, av. Kléber, 75116 Paris.

La présente invention concerne un appareil inhalateur destiné à libérer des quantités pré-dosées d'un principe actif volatil ou entraînable par un excipient volatil renfermé au sein de microcapsules qui sont distribuées de façon périodique sur un support.

5 La présente invention se rapporte également audit support de microcapsules ainsi qu'à son procédé de fabrication.

Dans la technique antérieure on connaît déjà des appareils inhalateurs libérant un principe actif volatil
10 par écrasement de microcapsules. Cependant, les quantités de principe actif volatil libéré à l'aide de ces inhalateurs antérieurs pouvaient varier dans de très larges mesures, principalement en fonction de la manière dont l'utilisateur manoeuvrait l'organe d'écrasement des microcapsules
15 libérant le principe actif.

La présente invention a précisément pour but d'éviter un tel inconvénient et de fournir un appareil inhalateur apte à libérer des quantités pré-dosées d'un tel principe actif volatil.

20 Selon la présente invention, l'appareil inhalateur comprend :

- un réservoir recevant un support sur lequel est fixée, avec une répartition périodique et de façon pré-dosée, une pluralité de microcapsules contenant le
25 principe actif volatil ;

- des moyens d'entraînement et de présentation dudit support ;

- des moyens d'écrasement des microcapsules, couplés aux dits moyens d'entraînement et de présentation ;

30 - un couloir de circulation d'air s'étendant entre un orifice d'admission d'air et un embout de distribution du principe actif, lesdits moyens d'écrasement étant disposés en regard dudit canal, et

-2-

- des moyens de commande de l'entraînement du support et/ou de l'écrasement de microcapsules.

Selon une autre caractéristique de l'invention, le support de microcapsules se présente sous la forme d'un substratum à la surface duquel est fixée, de façon pré-
5 dosée et avec une répartition périodique, une pluralité de microcapsules.

La présente invention se rapporte enfin au procédé de fabrication d'un tel support de microcapsules, consistant à fixer, avec une répartition périodique et de
10 façon pré-dosée, une pluralité de microcapsules à la surface d'un substratum.

D'autres caractéristiques et avantages de l'objet de la présente invention apparaîtront à la lecture de la description détaillée faite ci-après notamment en
15 référence aux dessins annexés sur lesquels :

- les figures 1a à 1e et la figure 2 illustrent un mode de mise en oeuvre particulier d'un procédé de fabrication d'un support de microcapsules, et

20 - la figure 3 représente un mode de réalisation particulier d'un appareil inhalateur selon l'invention.

Le support de microcapsules selon l'invention se présente sous la forme d'un substratum à la surface duquel est fixée, par exemple par collage, une pluralité de
25 microcapsules. L'originalité du support selon l'invention réside dans le fait que lesdites microcapsules ont été fixées sur le substratum, de façon pré-dosée et avec une répartition périodique, de manière qu'au cours de chaque opération d'écrasement des microcapsules, une quantité
30 pré-dosée de principe actif volatil soit libérée.

Selon un mode de réalisation particulier du support selon l'invention, la surface du substratum portant lesdites microcapsules se trouve recouverte, entre les

zones de microcapsules, à l'aide d'un film protecteur perméable. Un tel film peut par exemple être réalisé par pulvérisation et séchage d'une composition à base de gélatine incorporant le cas échéant un agent conservateur, tel que par exemple le sulfite de sodium à une concentration de 0,075 % (poids/volume).

Dans un mode de réalisation particulier, le support selon l'invention est constitué par un substratum se présentant sous la forme d'une bande continue de matière souple, par exemple un film de polyéthylène basse densité de 130 μ m d'épaisseur et de 7 mm de large, portant les microcapsules réparties de manière pré-dosée, à intervalle régulier le long de ladite bande continue. Un tel support se présentant sous la forme d'une bande continue est destiné à être stocké dans un réservoir d'un appareil inhalateur, par exemple à l'état de bobine ou encore à l'état plié sous forme d'accordéon.

En variante, le support selon l'invention peut également se présenter sous la forme d'un disque de matière rigide ou semi-rigide sur lequel les microcapsules seront disposées de façon périodique, par exemple le long d'une couronne circulaire.

Un tel support de microcapsules peut être réalisé de diverses manières. Selon un mode de mise en oeuvre particulier de l'invention, on recouvre le substratum d'un agent collant, par exemple un adhésif du type polyacrylonitrile, sur lequel on dépose avec une répartition périodique les quantités pré-dosées de microcapsules. La surface du substratum peut alors avantageusement être recouverte à l'aide d'un film protecteur. Pareil procédé de fabrication du support de microcapsules se trouve illustré aux figures 1a à 1e annexées. Conformément à un tel procédé, les microcapsules

10 sont déposées sur le substratum 12 à l'aide d'un tube cylindrique 14 qui comporte une première extrémité ouverte 16 destinée à venir sensiblement au contact du substratum 12 qui a été préalablement entièrement pré-encollé. La seconde extrémité 18 du tube cylindrique 14 est elle reliée à des moyens d'aspiration débrayables. De tels moyens peuvent par exemple être réalisés sous la forme d'une tubulure en Y dont l'une des branches 20 est reliée à une trompe à vide et dont l'autre branche 22 comporte une entrée d'air ou encore se trouve reliée à une source d'air comprimé. Entre lesdites extrémités 16 et 18 du tube cylindrique 14 se trouve un tamis 24 présentant une ouverture de maille inférieure à la dimension des microcapsules 10.

Le procédé de fabrication du support peut alors être mis en oeuvre de la manière suivante. On assure tout d'abord le remplissage du tube cylindrique 14 (voir figure 1a). Pour ce faire, on introduit la première extrémité ouverte 16 du tube cylindrique 14 dans un réservoir 26 contenant les microcapsules 10 et, par actionnement du registre 28, on met en action les moyens d'aspiration. Ainsi, le tube cylindrique 14 se trouve relié par exemple à une trompe à vide, et les microcapsules 10 stockées dans le récipient 26 sont aspirées dans le tube 14 et maintenues sur le tamis 24 (voir figure 1b). Ce tube cylindrique 14 se trouve alors appliqué, de façon verticale, sur le substratum 12 pré-encollé, puis, par actionnement du registre 28 on rétablit la pression dans le tube 14 et par suite la totalité des microcapsules 10 tombe sur le substratum 12 pré-encollé (voir figure 1c).

Il est clair que le diamètre intérieur du tube cylindrique 14 doit être calculé de manière telle que la

surface de la base du cylindre 14 qui s'identifie à la surface du support occupée par une dose de microcapsules, correspond exactement à une quantité pré-dosée de principe actif volatil contenu dans lesdites microcapsules.

5 Dans la pratique, un tube cylindrique de diamètre intérieur de 5 mm permet de déposer une quantité déterminée de microcapsules correspondant à un dosage de 4 mg de principe actif.

Une fois les microcapsules 10 retenues et fixées par collage sur le substratum 12, on actionne à nouveau le
10 registre 28 de manière à rétablir le vide dans le tube cylindrique 14, ce qui provoque l'aspiration des microcapsules 10 sur le tamis intérieur 24 du tube 14, à l'exception bien sûr de la couche de microcapsules 10 fixée
15 sur le substratum 12 après contact avec l'agent collant (voir figure 1d). Le tube cylindrique 14, maintenu sous vide, est alors écarté du support qui est ensuite déplacé d'un pas, par exemple d'un pas égal à 1,5 cm, de façon à amener la zone du second dépôt au niveau du tube
20 cylindrique 14 (voir figure 1e).

Pour rendre possible la manipulation d'un tel support, sur lequel l'agent collant reste encore efficace entre les zones de dépôt de microcapsules 10, on pulvérise sur la totalité du substratum par exemple une solution
25 aqueuse de gélatine à 2 % portée à une température de l'ordre de 30°C, en ayant pris au préalable le soin de protéger les microcapsules 10 à l'aide de caches 30. Une telle opération se trouve par exemple schématisée à la figure 2. Il est clair qu'en variante d'un tel
30 procédé, il est également possible de limiter l'encollage du substratum aux seules zones destinées à porter les microcapsules.

-6-

On procède ensuite au séchage, par exemple à l'aide d'un courant d'air chaud, de manière à rigidifier le film protecteur ainsi déposé.

5 Un tel support est alors prêt à être introduit dans le réservoir d'un appareil inhalateur selon l'invention.

Un mode de réalisation particulier d'un tel appareil inhalateur se trouve illustré à la figure 3. L'inhalateur représenté comporte un réservoir 32 recevant le support 34 de microcapsules 10, par exemple stocké à l'état plié sous forme d'accordéon. Dans ce mode de réalisation particulier, les moyens d'entraînement et de présentation du support comportent une roulette d'entraînement 36 destinée à bobiner le support 34 se présentant sous la forme d'une bande continue. Une telle roulette d'entraînement 36 doit bien entendu être accessible de l'extérieur de l'appareil, par exemple sous la forme d'une partie moletée actionnable par le pouce de l'utilisateur. De façon à assurer une tension permanente de la bande support 34, la roulette d'entraînement 36 est équipée de moyens anti-retour, par exemple d'un taquet anti-retour 38. Dans le mode de réalisation particulier représenté, la paroi 40 contribue à assurer une bonne présentation et une bonne tension de la bande support des microcapsules.

25 Dans ce mode de réalisation particulier, les moyens d'écrasement des microcapsules sont constitués par un piston 42 présentant une tête épanouie 44 assurant précisément l'écrasement des microcapsules 10. Cet écrasement s'effectue par coopération de la tête épanouie 44 avec une grille 46 débouchant dans un couloir de circulation d'air 48. Ce couloir de circulation d'air 48 se trouve matérialisé par des flèches dans la partie gauche de la figure 3. Le couloir 48 s'étend entre un orifice

inférieur d'admission d'air 50 et un embout supérieur de distribution du principe actif, par exemple un embout nasal 52. Il est clair que l'ouverture des mailles de la grille 46 doit être inférieure à la taille des micro-capsules 10 pour permettre l'écrasement de ces dernières. Lors de l'actionnement du piston d'écrasement 42 et lors de l'inspiration de l'utilisateur, l'air pénètre par l'orifice inférieur d'admission 50, traverse ensuite la grille 46 et entraîne les principes actifs volatils libérés par l'écrasement des microcapsules dans la seconde partie du couloir pour atteindre l'embout nasal 52.

Dans le mode de réalisation particulier représenté, la coopération entre la tête épanouie d'écrasement 44 du piston 42 et la grille 46 est obtenue sous l'action d'une force de rappel élastique exercée par le ressort 54. Pour assurer le couplage de la commande des moyens d'entraînement et des moyens d'écrasement, l'appareil comporte par exemple un bras d'entraînement 56 du piston d'écrasement 42, permettant précisément d'assurer le déplacement de ce dernier à l'encontre de la force de rappel élastique exercée par le ressort 54. Le bras d'entraînement 56 est lui-même actionné par les moyens d'entraînement du support, par exemple par une roue dentée 58 équipant la roulette d'entraînement 36.

La figure 3 illustre l'appareil inhalateur au repos. Lors de la rotation de la roulette d'entraînement 36, une dent de la roue dentée 58 entraîne un pivotement du bras d'entraînement 56 et une translation simultanée du piston 42 vers la droite avec compression du ressort 54. Après rotation partielle de la roue dentée 58 équipant la roulette d'entraînement 36, il se produit une libération du bras d'entraînement 56 du piston 42 et, sous l'action de la force de rappel élastique exercée par le ressort 54,

le piston 42 se trouve déplacé rapidement vers la gauche de façon à venir heurter et écraser les microcapsules 10 contre la grille 46. Une rotation supplémentaire de la roulette d'entraînement 36 va ensuite entraîner la bande support 34 d'une longueur telle que la dose suivante de microcapsules se trouve exactement en regard de la grille 46 et de façon que la tête épanouie 44 du piston 42 vienne heurter la bande support 34 exactement au niveau d'une zone portant des microcapsules.

Le pourcentage de camphre et de menthol libéré à partir d'un support de microcapsules placées dans un inhalateur selon l'invention a été déterminé par dosage par chromatographie en phase gazeuse. Il a ainsi été observé que le coefficient de variation de la quantité du camphre et de menthol libérée restait très faible, les quantités de principe actif libéré à partir des microcapsules placées sur le support, dans l'inhalateur, sont parfaitement reproductibles d'une dose à l'autre.

Il est parfaitement clair que la présente invention ne se limite pas aux modes de mise en oeuvre et aux modes de réalisation particuliers décrits, mais il est parfaitement possible, sans pour autant sortir du cadre de la présente invention, d'en imaginer un certain nombre de variantes. Ainsi, la nature particulière des moyens d'entraînement et de présentation du support ainsi que des moyens d'écrasement des microcapsules tout comme les moyens de commande et de couplage de ces derniers peuvent être modifiés dans de larges mesures.

REVENDICATIONS

1/ Appareil inhalateur destiné à assurer la distribution de quantités pré-dosées d'un principe actif volatil ou entraînable par un excipient volatil, caractérisé en ce qu'il comprend:

- 5 - un réservoir (32) recevant un support (34) sur lequel est fixée, avec une répartition périodique et de façon pré-dosée, une pluralité de microcapsules (10) contenant le principe actif volatil ;
- des moyens d'entraînement et de présentation (36) dudit support (34) ;
- 10 - des moyens d'écrasement (42,44,46) des microcapsules (10), couplés aux dits moyens d'entraînement et de présentation (36) ;
- un couloir de circulation d'air (48) s'étendant entre un orifice d'admission d'air (50) et un embout de distribution (52) du principe actif, lesdits moyens d'écrasement étant disposés en regard dudit canal, et
- 15 - des moyens de commande (36,56) de l'entraînement du support et/ou de l'écrasement de microcapsules.

2/ Appareil inhalateur selon la revendication 1, caractérisé en ce que les moyens d'entraînement et de présentation du support (34) sont constitués par une roulette d'entraînement (36) destinée à bobiner le support (34) se présentant sous la forme d'une bande continue.

25 3/ Appareil inhalateur selon la revendication 2, caractérisé en ce que ladite roulette d'entraînement (36) comporte des moyens anti-retour (38).

30 4/ Appareil inhalateur selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que les moyens d'écrasement des microcapsules sont constitués par un piston (42) dont la tête épanouie (44) assure l'écrasement des microcapsules (10) par coopération avec une grille (46)

débouchant dans ledit couloir de circulation d'air (48).

5/ Appareil inhalateur selon la revendication 4, caractérisé en ce que la coopération entre la tête épanouie (44) d'écrasement du piston (42) et la grille (46) est
5 obtenue sous l'action d'une force de rappel élastique.

6/ Appareil inhalateur selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il comporte en outre un bras d'entraînement (56) du piston d'écrasement permettant d'assurer le
10 déplacement de ce dernier à l'encontre de ladite force de rappel élastique, ledit bras d'entraînement (56) étant lui-même actionné par les moyens d'entraînement du support.

7/ Support de microcapsules destiné à alimenter le réservoir d'un appareil inhalateur selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il se présente sous
15 la forme d'un substratum (12) à la surface duquel est fixée, de façon pré-dosée et avec une répartition périodique, une pluralité de microcapsules (10).

8/ Support selon la revendication 7, caractérisé en ce que la surface du substratum portant lesdites
20 microcapsules est recouverte, entre les zones portant les microcapsules, d'un film protecteur.

9/ Support selon l'une des revendications 7 et 8, caractérisé en ce que lesdites microcapsules sont fixées par collage sur le substratum.

25 10/ Support selon l'une des revendications 7 à 9, caractérisé en ce que ledit substratum se présente sous la forme d'une bande continue de matière souple portant des quantités pré-dosées de microcapsules, qui sont réparties, à intervalle régulier, le long de ladite bande
30 continue de substratum.

11/ Support selon la revendication 9, caractérisé en ce que le substratum se présente sous la forme d'un disque de matière rigide ou semi-rigide.

12/ Procédé de fabrication d'un support de microcapsules, caractérisé en ce que l'on fixe, avec une répartition périodique et de façon pré-dosée, une pluralité de microcapsules à la surface du substratum.

5 13/ Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'on recouvre entièrement le substratum d'un agent collant sur lequel on dépose, avec une répartition périodique, des quantités pré-dosées de microcapsules, et en ce que les zones du substratum ne portant pas de
10 microcapsules sont recouvertes d'un film protecteur.

14/ Procédé selon l'une des revendications 12 et 13, caractérisé en ce que les microcapsules sont déposées sur le substratum à l'aide d'un tube cylindrique qui comporte une première extrémité ouverte destinée à venir
15 au contact du support, une deuxième extrémité reliée à des moyens d'aspiration débrayables et, entre lesdites extrémités, un tamis présentant une ouverture de maille inférieure à la dimension des microcapsules.

15/ Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que le diamètre intérieur du tube cylindrique
20 est calculé de manière telle que la surface de la base du cylindre qui s'identifie à la surface du support occupée par une dose de microcapsules, corresponde à une quantité pré-dosée de principe actif volatil contenu
25 dans lesdites microcapsules.

16/ Procédé selon l'une des revendications 14 et 15, caractérisé en ce qu'il comporte les opérations suivantes:

- remplissage du tube cylindrique par introduction de sa première extrémité ouverte dans un réservoir contenant des microcapsules et mise en action des moyens d'aspiration à la seconde extrémité dudit tube ;
30

- application verticale de la première extrémité du tube sur le substratum pré-encollé ;

-12-

- rupture du vide dans ledit tube, entraînant la chute des microcapsules sur le support ;

5 - rétablissement du vide entraînant l'aspiration des microcapsules sur le tamis intérieur au tube, à l'exception de la couche de microcapsules entrée en contact de l'agent collant déposé sur le support ;

- écartement du tube et avancement du support.

10 17/ Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que le substratum est recouvert d'un film protecteur, avec protection des microcapsules par interposition de caches de dimensions correspondant sensiblement aux zones portant lesdites microcapsules.

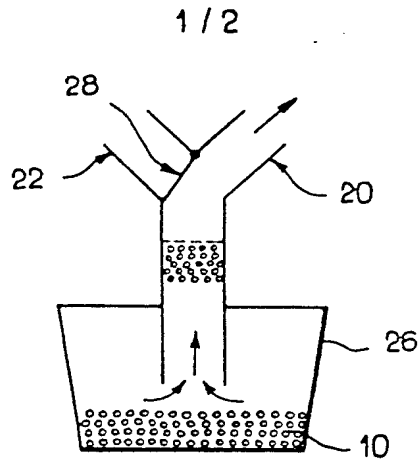


FIG. 1a

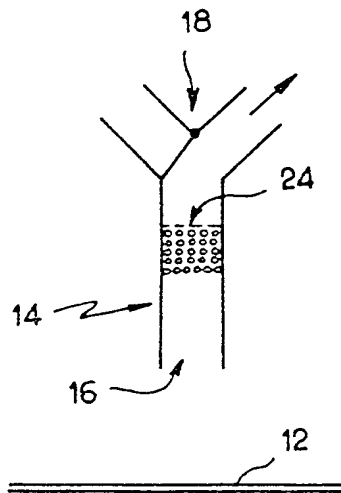


FIG. 1b

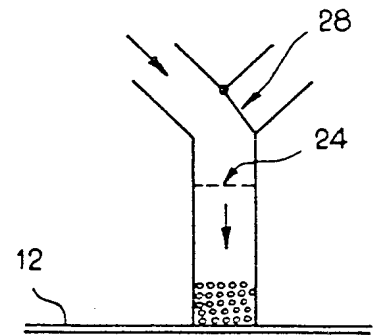


FIG. 1c

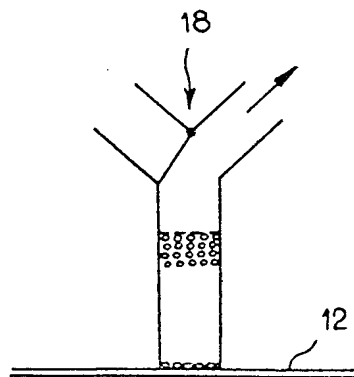


FIG. 1d

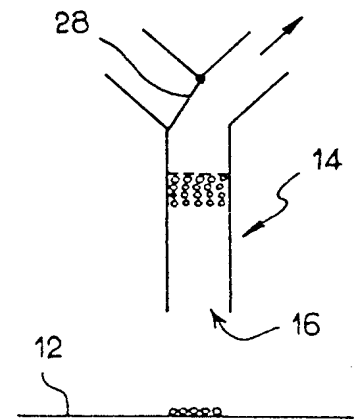
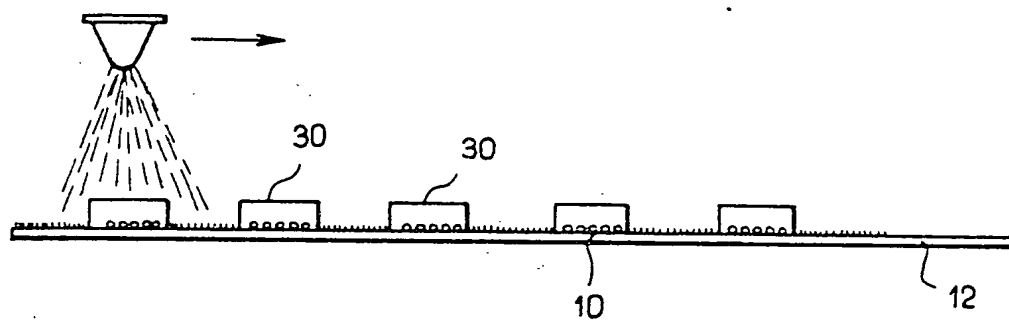
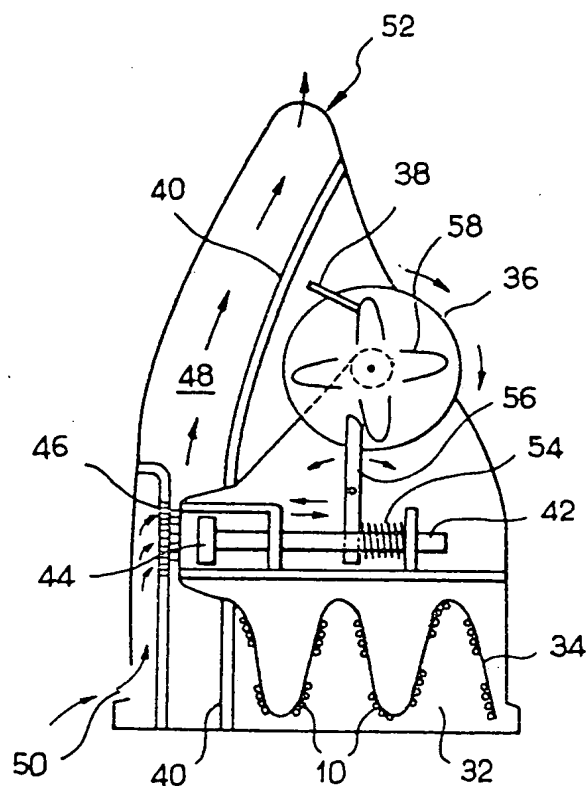


FIG. 1e

2/2

FIG. 2FIG. 3

PATENT APPLICATION
no. 81 21383

Inhaler that releases predetermined doses of an active ingredient that is volatile or that can be carried by a volatile excipient contained in microcapsules grouped at regular intervals on a support, as well as the said support and its method of manufacture.

International classification (Int. Cl.) A 61 M 15/00;
B 01 J 13/00

Date filed16 November 1981

Filed by : PIERRE FABRE SA. - FR

Inventors : Michel Traisnel, Anne Gayot, Pierre Leterme, Francis Mayne and Elie Leverd

Holder : PIERRE FABRE SA.

Agent : Cabinet Regimbeau, Corre, Martin et Schrimpf
26, av. Kléber, 75116 Paris

The present patent application concerns an inhaler apparatus designed to deliver predetermined doses of an active ingredient that is volatile or that can be carried by a volatile excipient contained in microcapsules grouped at regular intervals on a support.

The present patent application also concerns the said support for the microcapsules as well as its method of manufacture.

Inhalers that deliver a volatile active ingredient by crushing microcapsules are not new. However the quantities of volatile active ingredient delivered by these earlier inhalers can be very variable and tend to be dependent on the manner in which the user operates the microcapsule crushing device that releases the active ingredient.

The invention described in the present patent application is intended to overcome this disadvantage. It is an apparatus that delivers predetermined doses of volatile active ingredient.

The inhaler apparatus concerned in the present patent application comprises :

- a reservoir containing a support to which are affixed, at regular intervals and in predetermined quantities, groups of microcapsules containing the volatile active ingredient;
- a means of driving and positioning the said support;
- a means of crushing the microcapsules, coupled to the said means of driving and positioning the support;
- a channel for air circulation communicating between an air inlet vent and a nozzle for delivery of the active ingredient, the said crushing device being situated opposite this

channel; and

- a means of controlling the support drive and/or the device that crushes the microcapsules.

Another feature of the invention is that the microcapsule support consists of a substrate to whose surface are attached, at regular intervals and in a predetermined manner, groups of microcapsules.

The present patent application also concerns the method of manufacture of this microcapsule support which involves attaching, at regular intervals and in a predetermined manner, groups of microcapsules to the surface of a substrate.

The other features and advantages of the present invention will become apparent on reading the detailed description that follows and referring to the drawings appended :

- figures 1a to 1e and figure 2 illustrate one possible method for the manufacture of a microcapsule support
- and figure 3 illustrates one possible design for the inhaler apparatus which is the subject of the present patent application.

The microcapsule support consists of a substrate on whose surface are attached, by means of an adhesive for example, a number of groups of microcapsules. The novelty of this support lies in the fact that the said groups of microcapsules are attached to the substrate, in a predetermined manner and at regular intervals, such that a predetermined quantity of volatile active ingredient is released during each crushing operation.

In one particular design of this support, the surface of the substrate carrying the said microcapsules is coated, between the microcapsule zones, with a permeable protective film.

A film of this type can be made, for example, by the spraying and drying of a gelatin based preparation containing, if necessary, a preservative such as sodium sulphite in the concentration of 0.075% (mass/volume).

In one particular design, the support consists of a substrate that takes the form of a continuous tape of flexible material - a film of low density polyethylene 130 u thick and 7 mm wide for example - carrying the microcapsules arranged in a predetermined manner at regular intervals along the said continuous tape. A support of this type, taking the form of a continuous tape, can be stored in a reservoir of an inhaler apparatus, on a spool or folded in concertina manner for example.

Another possibility is for the support to take the form of a disk made out of rigid or semirigid material on which the microcapsules are arranged, for example, in a regular manner, along a circle centred on the disc.

A microcapsule support of this type can be made in various ways. In one specific implementation of the invention, the substrate is coated with an adhesive, of polyacrylonitrile type for example, on which predetermined quantities of microcapsules are deposited at regular intervals. It would then be of advantage to coat the surface of the substrate with a protective film. This process for manufacturing the microcapsule support is illustrated in figures 1a to 1e appended. In this type of process the microcapsules (10) are deposited on the substrate (12) by means of a

cylindrical tube (14) which has an open end (16) designed to come into contact with the substrate which has been entirely precoated with adhesive. The other end (18) of the cylindrical tube (14) is connected to a means of suction that can be disengaged when necessary. This could be achieved by means of a Y piece one of whose branches (20) is connected to a vacuum line while the other branch (22) serves as an air inlet or is connected to a compressed air line. Between the ends (16) and (18) of the cylindrical tube (14) there is a sieve (24) of mesh size smaller than the microcapsules (10).

The process by which the support is manufactured is thus as follows. The cylindrical tube (14) first has to be filled with microcapsules (see figure 1a). To do this the open end (16) of the cylindrical tube (14) is lowered into a bin (26) containing the microcapsules (10) and, by operating the flap (28), it is connected to the means of suction. In this way the cylindrical tube (14) could be connected to a vacuum pump, for example, so that the microcapsules (10) stored in the container (26) are sucked into the tube (14) and held against the sieve (24) (see figure 1 b). The cylindrical tube (14), still held in the vertical position, is then moved into contact with the substrate (12) which has been coated with adhesive, and then, by operating the flap (28) the air pressure inside the tube is restored, allowing the microcapsules to fall onto the adhesive-coated substrate (12) (see figure 1c).

Clearly, the internal diameter of the cylindrical

tube (14) must be calculated such that the area of the base of the cylinder (14), which is the area of the substrate occupied by a dose of microcapsules, corresponds exactly to a predetermined quantity of the volatile active ingredient contained in the said microcapsules. In practice, a cylindrical tube of 5 mm internal diameter will deposit a quantity of microcapsules corresponding to a dosage of 4 mg of active ingredient.

Once the microcapsules (10) have stuck to the substrate (12), the flap (28) is again operated in order to restore the vacuum inside the cylindrical tube (14) thus aspirating the remaining loose microcapsules (10) onto the internal sieve (24) of the tube (14) while of course leaving the layer of microcapsules (12) that have become attached to the substrate (12) after being in contact with the adhesive (see figure 1d). The cylindrical tube (14), still connected to the vacuum line, is then lifted from the substrate and moved along one step, a distance of 1.5 cm for example, such that the second microcapsule zone on the substrate is now opposite the end of the cylindrical tube (14) (see figure 1e).

To enable handling of the support, which is still coated with active adhesive in the regions between the zones that carry the microcapsules (10), the whole of the substrate is sprayed with, for example, a 2% aqueous solution of gelatin at a temperature of about 30°C, after first covering the microcapsules (10) with appropriate masks (30). A procedure of this type is illustrated in figure 2. Clearly, in order to avoid the need for this procedure, it would be possible to apply the adhesive only to those areas of the substrate that are to carry the microcapsules.

The prepared support is then dried, in a stream of hot air for example, in order to solidify the protective film applied.

The support is then ready to be loaded into the reservoir of an inhaler apparatus of a type to which the present patent application applies.

A specific implementation of an inhaler of this type is illustrated in figure 3. The inhaler shown consists of a reservoir (32) that holds the support (34) carrying the microcapsules (10) which, in this instance, is folded in concertina fashion. In this particular design, the support drive and positioning mechanism consists of a drive wheel (36) around which is spooled the support (34) which is in the form of a continuous tape. A drive wheel of this type (36) must of course be accessible from the outside of the inhaler via, for example, a knurled knob that can be operated by the user's thumb. To ensure that the support tape (34) is kept permanently under tension, the drive wheel (36) is fitted with a non-return device such as a ratchet (38) for example. In the specific design represented, the wall (40) helps to ensure that the tape carrying the microcapsules is correctly positioned and tensioned.

In this specific design, the mechanism for crushing the microcapsules consists of a piston (42) with a broad head (44) for accurate crushing of the microcapsules (10). The microcapsules are crushed between the head of the piston (44) and a grid (46) that opens out into an air channel (48). The flow of air through this channel is illustrated by the arrows on the left hand side of figure 3. The channel (48) runs between a lower air inlet vent (50) and an upper nozzle for delivery of the active ingredient, which

can take the form of a nasal applicator (52) for example. Clearly the mesh size of the grid (46) must be smaller than the microcapsules (10) so that these can be crushed. On activation of the crushing piston, (42) and when the user breathes in, air enters the inhaler via the bottom inlet vent (50) and passes through the grid (46) driving the volatile active ingredients released by crushing the microcapsules into the second part of the duct and on to the nozzle (52).

In the specific design illustrated, the head (44) of the piston (42) is brought to bear against the grid (46) by an elastic force exerted by the spring (54). The coupling of the driving mechanism and the crushing mechanism is achieved, for example, by an arm (56) that drives the crushing piston (42) in such a way as to compress the spring (54). The drive arm (56) is itself operated by the support driving mechanism, which, in the design illustrated, takes the form of a toothed wheel (58) fitted to the drive wheel (36).

Figure 3 shows the inhaler in the resting position. When the drive wheel (36) is rotated, one of the teeth of the toothed wheel (58) causes the piston drive arm (56) to pivot, and in so doing, drives the piston (42) towards the right thus compressing the spring (54). After partial rotation of the toothed wheel (58) fitted to the drive wheel (36) the piston drive arm (56) is released and the elastic force exerted by the compressed spring (54) pushes the piston (42) rapidly to the left until it strikes and crushes the microcapsules (10) against the grid (46).

One more turn of the drive wheel (36) moves the support tape (34) a sufficient distance to bring the next dose of microcapsules directly in line with the grid such that the head (44) of the piston (42) will strike the support tape (34) in a region carrying the microcapsules.

The percentage of camphor and menthol released from a microcapsule support loaded into an inhaler of the type described in the present patent application has been determined by gas chromatography. It was found that the coefficient of variation of the the quantity of camphor and menthol released was very small and that the quantities of active ingredient released from microcapsules held on the support, in the inhaler, were therefore perfectly reproducible from one dose to the next.

Clearly, the present invention is not restricted to the specific methods of implementation or designs described. There are a number of alternative methods of implementation and designs that would also fulfil the terms of the present patent application. There is extensive scope for alternative designs for the mechanisms used to drive and position the support, the mechanism for crushing the microcapsules and methods used to control and couple these mechanisms.

SPECIFICATIONS

1/ An inhaler apparatus designed to deliver predetermined quantities of an active ingredient that is volatile or that can be carried by a volatile excipient, comprising :

- a reservoir (32) containing a support (34) to which are affixed, at regular intervals and in predetermined quantities, groups of microcapsules (10) containing the volatile active ingredient;
- a means of driving and positioning (36) the said support (34);
- a means of crushing (42, 44, 46) the microcapsules (10), coupled to the said means of driving and positioning (36);
- a channel for air circulation (48) communicating between an air inlet vent (50) and a nozzle (52) for delivery of the active ingredient, the said crushing device being situated opposite this channel; and
- a means of controlling (36, 56) the support drive and/or the device that crushes the microcapsules.

2/ An inhaler apparatus as specified in 1/ in which the means of driving and positioning the support (34) comprise a drive wheel (36) designed to spool the support (34) which is in the form of a continuous tape.

3/ An inhaler apparatus as specified in 2/ in which the said drive wheel (36) is fitted with a non-return mechanism (38).

4/ An inhaler apparatus as specified in 1/ to 3/ in which the means of crushing the microcapsules consist of a piston (42) with a broad head (44) that crushes the microcapsules (10) against a grid (46)

that opens out into the said air channel (48).

5/ An inhaler apparatus as specified in 4/ in which the head (44) of the piston (42) is brought to bear against the grid (46) by means of a spring force.

6/ An inhaler apparatus as specified in 5/ which in addition contains a piston drive arm (56) that moves the piston against the said spring force, the said drive arm being itself operated by the support drive mechanism.

7/ A microcapsule support designed for use in the reservoir of an inhaler apparatus complying with one of specifications 1/ to 6/, comprising a substrate (12) on whose surface are attached, in a predetermined manner and at regular intervals, groups of microcapsules (10).

8/ A support as specified in 7/ in which the surface of the substrate between the areas carrying the said microcapsules is coated with a protective film.

9/ A support as specified in 7/ and 8/ in which the said microcapsules are attached to the substrate by means of an adhesive.

10/ A support as specified in 7/ to 9/ in which the said substrate comprises a continuous band of flexible material carrying predetermined quantities of microcapsules arranged at regular intervals along the said continuous band of substrate.

11/ A support as specified in 9/ in which the substrate comprises a disc of rigid or semirigid material.

12/ A process for the manufacture of a microcapsule support, in which groups of microcapsules are attached to the surface of a substrate at regular intervals and in predetermined quantities.

13/ A process as specified in 12/ in which the substrate is completely coated with an adhesive onto which predetermined quantities of microcapsules are deposited at regular intervals and whereby the areas of substrate not covered with microcapsules are coated with a protective film.

14/ A process as specified in 12/ or 13/ in which the microcapsules are deposited on the substrate by means of a cylindrical tube one end of which is designed to come into contact with the substrate while the other end is connected to a suction device that can be disengaged, and which is fitted, between its two ends, with a sieve of mesh size smaller than the microcapsules.

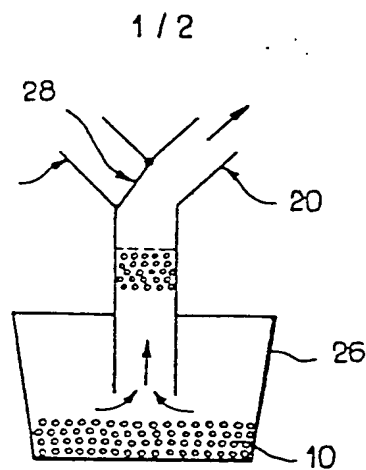
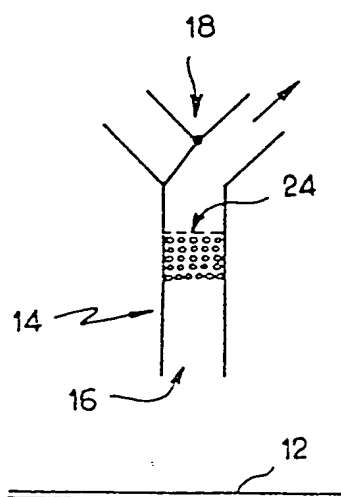
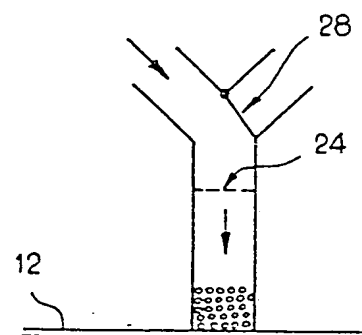
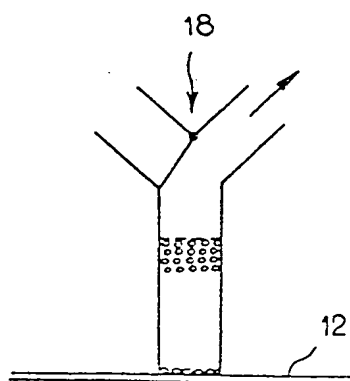
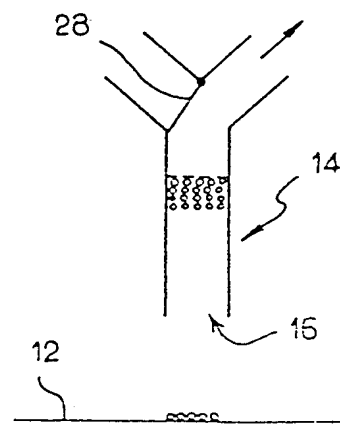
15/ A process as specified in 14/ in which the internal diameter of the cylindrical tube is calculated such that the area of the base of the cylinder, which is the same as the area on the surface of the substrate occupied by one dose of microcapsules, corresponds to a predetermined quantity of volatile active ingredient contained in the said microcapsules.

16/ A process as specified in 14/ and 15/ which comprises the following procedures :

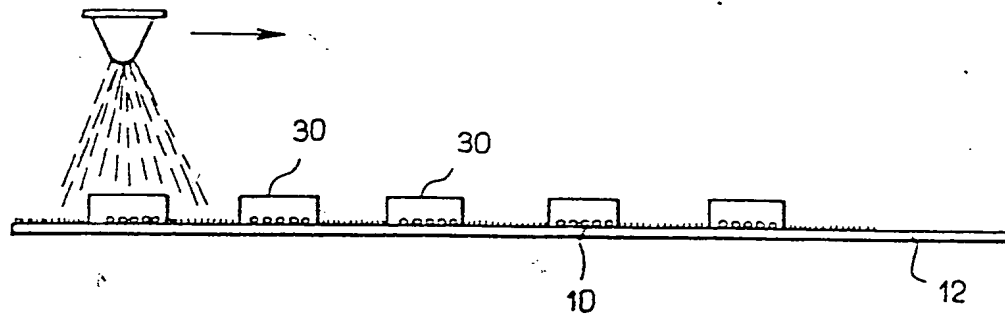
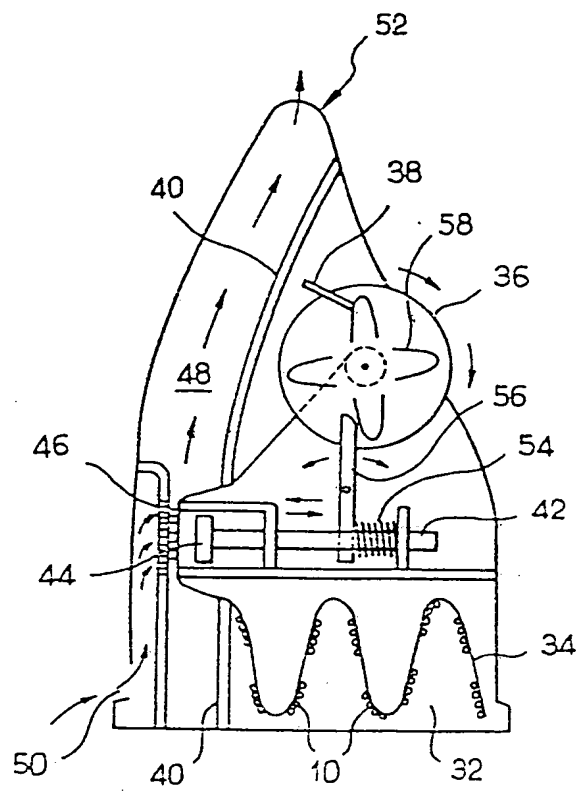
- filling of the cylindrical tube by placing its open end in a bin containing the microcapsules and connecting the other end of the said tube to a suction device;
- vertical application of the open end of the tube to the substrate which has been precoated with adhesive;

- disconnection of the vacuum line thus allowing the microcapsules to fall onto the substrate;
- reconnection of the vacuum line in order to aspirate the loose microcapsules that have not been in contact with the adhesive on the substrate and to hold them against the sieve inside the tube;
- removal of the tube from the substrate and advancement of substrate.

17/ A process as specified in 16/ in which the substrate is coated with a protective film after masking the microcapsules with masks whose dimensions fairly closely match the areas on which the microcapsules have been deposited.

FIG. 1aFIG. 1bFIG. 1cFIG. 1dFIG. 1e

2 / 2

FIG. 2FIG. 3